

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Dezember 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/113293 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 209/42**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/CH2004/000374**

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Juni 2004 (18.06.2004)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
1109/03 24. Juni 2003 (24.06.2003) **CH**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **AZAD PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AG [CH/CH]**; Friedbergstrasse 68, CH-8200 Schaffhausen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STRÄSSLER, Christoph [CH/CH]**; Unterfeldstrasse 17, CH-8050 Zürich (CH). **LELLEK, Vit [CZ/CH]**; Schauenbergstr. 8, CH-8046 Zürich (CH). **FÄSSLER, Roger [CH/CH]**; Spitzacker 8, CH-8246 Langwiesen (CH).

(74) Anwalt: **BRAUN, André**; Braun & Partner, Reusstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **NOVEL CRYSTALLINE FORMS OF PERINDOPRIL ERBUMINE**

(54) Bezeichnung: **NEUE KRISTALLINE FORMEN VON PERINDOPRIL ERBUMINE**

(57) Abstract: Disclosed are two novel crystalline forms d and e of perindopril erbumine, which are suitable as therapeutic substances in medicaments used for treating cardiovascular diseases, especially high blood pressure and cardiac insufficiency. Crystalline form e is obtained by crystallizing perindopril erbumine from MTBE containing 1.5 to 2.5 percent (v/v) of water at 30 to 45 °C, preferably 34 to 45 °C, crystallization expediently taking place by stirring. Crystalline form e changes into crystalline form d if the water is removed, practically by azeotropic distillation, preferably at 35 to 37 °C, and stirring continues for at least 15 h at 30 to 45 °C, preferably 35 to 37 °C. Crystalline form d can also be obtained by stirring crystalline form a or b in tert-butyl methyl ether containing 0.9 to 1.4 percent (v/v) of water at 33 to 38 °C while inoculating the same with crystalline form d. Crystalline form e can further be obtained by stirring crystalline form a or b in tert-butyl methyl ether containing 0.9 to 1.4 percent (v/v) of water at 28 to 35 °C while inoculating the same with crystalline form e, or by stirring crystalline form a or b in tert-butyl methyl ether containing 1.5 to 2.0 percent (v/v) of water at 35 to 38 °C.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben werden zwei neue kristalline Formen δ und ε von Perindopril erbumine. Diese eignen sich als therapeutische Wirkstoffe für Medikamente zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz. Die kristalline Form ε wird bei der Kristallisation von Perindopril erbumine aus MTBE, welcher 1.5 - 2.5% (v/v) Wasser enthält, bei 30 - 45°C, vorzugsweise 34 - 45°C, erhalten; diese Kristallisation erfolgt zweckmässigerweise unter Rühren. Wird dann das Wasser entfernt, zweckmässigerweise durch azeotrope Destillation, vorzugsweise bei 35 - 37°C, und wird dann für mindestens 15 h bei 30 - 45°C, vorzugsweise 35 - 37°C, weitergerührt, wandelt sich die kristalline Form ε in die kristalline Form δ um. Die kristalline Form δ kann auch dadurch erhalten werden, dass die kristalline Form α oder β in tert-Butylmethylether, welcher 0.9 - 1.4 % (v/v) Wasser enthält, bei 33 - 38 °C unter Animpfen mit der kristallinen Form δ gerührt wird. Die kristalline Form ε kann auch 28 - 35 °C unter Animpfen mit der kristallinen Form ε gerührt werden; oder dass die kristallinen Form α oder β in tert-Butylmethylether, welcher 1.5 - 2.0 % (v/v) Wasser enthält, bei 35 - 38 °C gerührt wird.

WO 2004/113293 A1